Place des antiarythmiques dans la réduction du nombre de chocs des défibrillateurs

J.-C. Deharo, P. Djiane

Le traitement des arythmies ventriculaires a été bouleversé ces dernières années par la reconnaissance du rôle prépondérant joué par le défibrillateur automatique implantable. Cependant, la mise en place d'un défibrillateur demeure un traitement palliatif qui peut nécessiter, dans un nombre non négligeable de cas, le recours à un traitement antiarythmique adjuvant. Les situations pouvant justifier l'utilisation d'un tel traitement combiné sont nombreuses : prévention de récidives trop fréquentes d'arythmies ventriculaires, ralentissement d'une arythmie ventriculaire en vue d'une meilleure tolérance hémodynamique et d'une plus grande efficacité de la stimulation antitachycardique, prévention d'arythmies atriales et ralentissement de la cadence ventriculaire en cours d'arythmie atriale. C'est ainsi que l'association d'un traitement antiarythmique au défibrillateur est nécessaire dans près de 50 % des cas. Malgré l'usage fréquent du traitement combiné, son intérêt et ses résultats n'ont que rarement été étudiés de façon systématique. Le D,L-sotalol a été comparé au placebo chez des porteurs de défibrillateur. Le traitement réduit la probabilité de survenue d'un premier choc du défibrillateur, approprié ou non. L'azimilide a été lui aussi étudié contre placebo et est efficace. Les interactions des antiarythmiques avec le seuil de défibrillation constituent une importante préoccupation mais sont encore mal connues. Les antiarythmiques de classe I augmentent le seuil de défibrillation alors que le sotalol le diminue. L'amiodarone a des effets variables, neutres ou délétères. L'azimilide ne le modifie pas. En conclusion, un traitement antiarythmique est utilisé chez plus de la moitié des porteurs de défibrillateurs. Cette association thérapeutique paraît efficace et sûre, mais est encore en cours d'évaluation. Son utilisation doit rester prudente car elle expose à des interactions potentielles avec les fonctions du défibrillateur et principalement le seuil de défibrillation qui impose une évaluation individuelle.

© 2006 *Elsevier SAS. Tous droits réservés.*

Mots clés : Antiarythmiques ; Défibrillateur ; Seuil de défibrillation

Plan

- **Introduction** 1
- **Place du traitement antiarythmique adjuvant** 1
- **Résultats du traitement combiné** 2
- **Interactions avec le fonctionnement du défibrillateur** 3
- **Conclusion** 3

Introduction

Le traitement des arythmies ventriculaires a été bouleversé ces dernières années par la reconnaissance du rôle prépondérant joué par le défibrillateur automatique implantable, en prévention tant primaire [1-3] que secondaire. [4-6] Mais, même s'il paraît séduisant d'envisager l'arrêt de tout traitement antiarythmique chez les porteurs de défibrillateur, la mise en place d'un défibrillateur demeure un traitement palliatif qui peut nécessiter, dans un nombre non négligeable de cas, le recours à un traitement antiarythmique adjuvant.

Place du traitement antiarythmique adjuvant

Parmi les situations pouvant justifier l'utilisation d'un tel traitement combiné, les plus fréquentes sont les suivantes :

- prévention de récidives trop nombreuses d'arythmies ventriculaires ;
- ralentissement d'une arythmie ventriculaire en vue d'une meilleure tolérance hémodynamique et/ou d'une plus grande efficacité de la stimulation antitachycardique ;
- prévention d'arythmies atriales ;
- ralentissement de la cadence ventriculaire en cours d'arythmie atriale, dans le but d'éviter un traitement inapproprié par le défibrillateur.

Les antiarythmiques sont utilisés dans plus de 50 % des cas pour réduire le nombre d'épisodes d'arythmies ventriculaires. [7, 8] Près de 40 % de porteurs de défibrillateur sont en effet confrontés au problème d'un « orage rythmique » défini comme la survenue de plus de deux épisodes d'arythmie ventriculaire en 24 heures. [7] Les alternatives à la prescription d'un traitement antiarythmique sont peu nombreuses dans cette situation. Bien que la stimulation antitachycardique se montre souvent

Tableau 1.
Fréquence d'utilisation des antiarythmiques dans le groupe des patients implantés d'un défibrillateur (études de prévention primaire MADIT [1] et secondaire AVID [4]).

	MADIT (groupe défibrillateur)		AVID (groupe défibrillateur)	
	1 mois	Dernier contact 27 mois (1-61 mois)	Sortie hôpital	24 mois
Amiodarone	2,1	8,1	1,8	9,3
Sotalol	1,0	4,6	0,2	3,1
Autres antiarythmiques	12,9	12,8	4,2	10,0
Bêtabloquants	27,9	31,4	42,3	39,4

Valeurs exprimées en pourcentage du nombre de patients du groupe considéré.

efficace, même pour le traitement d'arythmies très rapides, [8] elle ne peut pas s'appliquer aux fibrillations ventriculaires ou aux tachycardies ventriculaires polymorphes. De même, l'ablation endocavitaire par radiofréquence est une alternative envisageable dans cette situation, mais elle demeure limitée aux patients ayant une arythmie stable sur le plan hémodynamique. Les techniques d'ablation « basées sur l'anatomie » [9] sont prometteuses, mais leur mise en œuvre est encore exceptionnelle en pratique courante, réservée à certains centres très spécialisés.

C'est dans ce contexte qu'un traitement antiarythmique est prescrit chez près de 50 % des porteurs de défibrillateur. [10, 11] Bien qu'aucune donnée précise ne soit disponible à ce sujet, la fréquence de l'utilisation des antiarythmiques en association au défibrillateur semble avoir diminué au fil du temps. Ainsi, l'analyse de la base de données CPI-Ventak® montre une réduction significative de la fréquence d'utilisation des antiarythmiques de 62 % à 24 % entre 1987 et 1991. [10] L'émergence d'indications prophylactiques de mise en place des défibrillateurs pourrait voir la fréquence de cette association thérapeutique diminuer encore.

Cependant, les données les plus récentes soulignent la place encore large du traitement antiarythmique adjuvant. Le Tableau 1 présente le taux d'utilisation des antiarythmiques et des bêtabloquants dans le groupe défibrillateur des études Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) [1] et Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator (AVID). [4] La première est une étude de prévention primaire dans le post-infarctus ; la seconde concernait des patients coronariens pour la plupart ayant déjà été victimes d'une arythmie ventriculaire maligne. Dans cette seconde étude, bien que l'administration de médicaments antiarythmiques ait été fortement déconseillée dans le groupe des porteurs de défibrillateur, après une médiane de 135 jours, un tel traitement était reçu par 18 % de ces patients. [12] La cause le plus souvent à l'origine de cette association était la survenue trop fréquente de chocs du défibrillateur (64 % des cas) ; les autres motifs étaient : la récidive d'arythmie ventriculaire dans 26 % des cas, une arythmie supraventriculaire dans 2 % des cas et un autre motif dans 8 % des cas. Les facteurs qui étaient le plus fortement associés à la prescription d'un traitement antiarythmique adjuvant étaient l'altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, l'absence d'antécédent de fibrillation ventriculaire, les antécédents de syncope inexpliquée et de tachycardie ventriculaire non syncopale avec fraction d'éjection inférieure à 40 %. Dans la mesure où l'utilisation d'antiarythmiques était fortement déconseillée dans le groupe défibrillateur, l'étude AVID est probablement représentative de la fréquence minimale d'utilisation du traitement combiné dans la pratique. Dans une série personnelle portant sur 151 porteurs de défibrillateur suivis pendant 19,4 ± 21,3 mois, un traitement antiarythmique a été utilisé chez 83 patients (55 %). Il s'agissait d'amiodarone (41 % des cas), de sotalol (10 % des cas), d'antiarythmiques de classe I (5 % des cas) et d'associations pour les autres patients. Des bêtabloquants ont été prescrits chez 93 patients de la série (62 %). Les principaux motifs d'utilisation du traitement antiarythmique étaient des arythmies ventriculaires dans 37 % des cas, supraventriculaires dans 30 % des cas, et une association des deux dans 19 % des cas.

Il est indéniable que la qualité de vie des patients est fortement altérée par les chocs du défibrillateur. Les investigateurs de l'étude AVID ont évalué la qualité de vie chez 905 patients (89 %) de l'étude. [13] La délivrance d'au moins un choc par le défibrillateur était associée à une nette altération de la qualité de vie, tant globale que mentale. La répétition des chocs au-delà de trois était associée à une altération supplémentaire de la qualité de vie.

■ Résultats du traitement combiné

Malgré l'usage fréquent du traitement antiarythmique adjuvant, ses résultats n'ont que rarement été étudiés de façon systématique. Les études non randomisées qui ont évalué l'efficacité des antiarythmiques dans la prévention des chocs de défibrillateur n'ont pas montré de réelle efficacité du traitement, qu'il s'agisse de l'amiodarone ou d'un autre médicament. [10]

Il existe cependant des preuves indirectes de l'efficacité du traitement antiarythmique chez les porteurs de défibrillateur. Dans l'étude CASCADE, [14] l'effet de l'amiodarone a été comparé à celui d'antiarythmiques conventionnels guidés par holter ou exploration électrophysiologique chez des patients ayant survécu à un arrêt cardiaque. Les patients traités par l'amiodarone ont reçu moins de chocs que ceux recevant un autre antiarythmique. Cependant, ces résultats favorables pour l'amiodarone doivent être interprétés avec précaution du fait de l'éventuel effet proarythmique des autres antiarythmiques et du manque de données sur le caractère approprié ou non des chocs. Les patients de l'étude AVID qui ont reçu un traitement antiarythmique alors qu'ils se trouvaient dans le groupe défibrillateur ont eu moins de thérapies du défibrillateur. [12] Cette différence a porté sur le nombre de chocs et non de stimulations antitachycardiques. [12] Les auteurs insistent sur une grande variabilité interindividuelle, certains patients ayant eu plus d'événements sous traitement que sans traitement. [12]

Dans un travail multicentrique, Pacifico et al. ont réparti par randomisation 302 porteurs de défibrillateur en deux groupes, l'un recevant de 160 à 320 mg de D,L-sotalol et l'autre recevant un placebo. [15] Au terme de 12 mois de suivi, le traitement par sotalol était associé à une diminution de la mortalité (3 % versus 5 %) et de la délivrance d'un choc de défibrillation (30 % versus 48 %), et à une diminution de l'incidence du premier choc approprié (27 % versus 42 %) ou inapproprié (7 % versus 19 %). Ce bénéfice était toujours présent lorsque les patients étaient stratifiés selon que leur fraction d'éjection était inférieure ou supérieure à 30 %. Dans une étude contrôlée, randomisée et en double aveugle, le dofétilide (antiarythmique de classe III « pur » bloqueur du canal IKr) n'a pas allongé le délai avant première thérapie (choc ou stimulation antitachycardique) par rapport au placebo. [16] L'azimilide a également été comparé au placebo. [17] Il s'agit d'un antiarythmique de classe III ayant des propriétés de blocage des canaux IKr et IKs. Cent soixante-douze porteurs de défibrillateur ont reçu un placebo ou de l'azimilide à une posologie de 35 à 125 mg par 24 heures et ont été suivis pendant 12 mois. La plupart des patients avaient une fraction d'éjection inférieure à 35 %. L'azimilide, quelle que soit la dose administrée, a significativement réduit le nombre de

thérapies. Fait important, il n'a pas modifié le seuil de défibrillation et de stimulation ou la fraction d'éjection, et a été bien toléré par la plupart des patients. Cette étude pilote a été suivie d'un travail multicentrique à très large échelle ayant inclus 633 patients, l'étude Shock Inhibition with Azimilide (SHIELD). [18] L'azimilide, à la posologie de 75 ou 125 mg par jour, a été comparé en double aveugle au placebo lors d'un suivi de 12 mois chez des porteurs de défibrillateur sélectionnés ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 40 %. Les patients ont reçu en moyenne quatre chocs par an dans le groupe placebo, et une réduction de 57 et 47 % du nombre de thérapies (chocs ou stimulation antitachycardique) a été notée respectivement avec 75 et 125 mg d'azimilide par jour. En revanche, le nombre de chocs de toute cause du défibrillateur n'a pas été diminué par l'antiarythmique. L'effet secondaire principal observé sous azimilide était représenté par les torsades de pointes mais elles sont restées rares, concernant 1 % des patients seulement. Même si les résultats de cette étude sont mitigés, il existe donc des arguments pour penser que l'azimilide est bien toléré et peut avoir un intérêt dans la prévention des thérapies chez les porteurs de défibrillateur. Une autre étude randomisée à large échelle, l'étude Optimal Pharmacological Therapy in Implantable Cardioverter (OPTIC), a évalué l'effet de l'amiodarone associé aux bêtabloquants, du sotalol, et des bêtabloquants seuls, sur la survenue de chocs appropriés ou inappropriés. Quatre cent douze porteurs de défibrillateur ont été répartis entre les trois groupes de traitement. Les patients recevant l'association d'amiodarone et de bêtabloquants ont eu une incidence annuelle de chocs de 10 % alors qu'elle était de 24 % avec le sotalol et 39 % avec les bêtabloquants seuls.

Interactions avec le fonctionnement du défibrillateur

Une question très préoccupante est l'éventuel effet des antiarythmiques sur les fonctions de défibrillation, de détection ou de stimulation du défibrillateur. Peu d'études animales et humaines se sont intéressées à cette question. [19, 20] Les antiarythmiques qui réduisent la durée du potentiel d'action ou bloquent le canal sodique augmentent le seuil de défibrillation alors que ceux qui prolongent le potentiel d'action le diminuent. Les effets de l'amiodarone sont plus complexes, liés aux cibles électrophysiologiques multiples de cette drogue. Les antiarythmiques de classe IA, de mécanisme d'action complexe associant blocage du canal sodique et prolongation du potentiel d'action, n'ont pas d'effet certain sur le seuil de défibrillation. Les antiarythmiques de la classe IB, qui réduisent la durée du potentiel d'action, augmentent le seuil de défibrillation. L'effet des antiarythmiques de classe IC a été moins bien étudié : le flécaïnide augmente le seuil de défibrillation chez l'animal, alors que la propafénone n'a pas d'effet sur le seuil chez l'homme lorsqu'elle est utilisée à la dose de 150 à 225 mg par 24 heures. [21] Les antiarythmiques de classe III ont des effets variables. Le sotalol diminue le seuil de défibrillation. L'effet de l'amiodarone a été évalué chez l'animal : une dose de charge intraveineuse d'amiodarone ne modifie pas le seuil de défibrillation alors qu'une prise orale chronique augmente le seuil de façon proportionnelle à la dose prise. Les données des études cliniques ne sont pas unanimes, montrant aussi bien une absence d'effet sur le seuil de défibrillation qu'une augmentation de celui-ci. L'azimilide n'a pas d'effet significatif sur le seuil de défibrillation chez l'homme. [17] Le Tableau 2 résume les effets des principales drogues antiarythmiques sur les seuils de stimulation et de défibrillation. En pratique clinique, compte tenu d'effets individuels imprévisibles, il est recommandé de contrôler le seuil de défibrillation après introduction de tout nouveau traitement antiarythmique.

Tableau 2.
Effet des antiarythmiques sur les seuils de défibrillation et de stimulation (d'après Greene [10] et Page [20]).

Drogue	Seuil de défibrillation	Seuil de stimulation
Quinidine	0 / ↑	0 / ↑
Lidocaïne	↑	0 / ↑
Flécaïnide	0 / ↑	↑
Propafénone	0 /↑	↑
Sotalol	↓	0
Amiodarone (voie orale)	0 / ↑	0
Azimilide	0	0

0 : inchangé ; ↑ : augmenté ; ↓ : diminué.

L'effet sur le seuil de stimulation (Tableau 2) est également à prendre en considération, principalement pour ses interactions potentielles avec la longévité des appareils et l'efficacité de la stimulation antitachycardique.

Conclusion

Un traitement antiarythmique adjuvant est utilisé chez plus de la moitié des porteurs de défibrillateurs. Son efficacité a été démontrée dans le cas du sotalol et de l'azimilide, ainsi que de l'amiodarone associé aux bêtabloquants. Lors de son utilisation, il convient de garder à l'esprit les interactions potentielles avec les fonctions du défibrillateur et principalement le seuil de défibrillation.

Références

[1] Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Klein H, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary artery disease at high risk for ventricular arrhythmias. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;**335**:1933-40.

[2] Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II investigators. *N Engl J Med* 2002; **346**:877-83.

[3] Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, Josephson ME, Prystowsky EN, Hafley G. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;**341**:1882-90.

[4] The antiarrhythmic versus implantable defibrillator (AVID) investigators. A comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from near-fatal sustained ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1997;**337**:1576-83.

[5] Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Ruppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillator in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hambourg (CASH). *Circulation* 2000;**102**:748-54.

[6] Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, Dorian P, Roy D, Sheldon RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000;**101**:1297-302.

[7] Dorian P, Mangat I. Role of amiodarone in the era of implantable cardioverter defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2003;**14**: S78-S81.

[8] Wathen MS, Sweeney MO, DeGroot PJ, Stark AJ, Koehler JL, Chisner MB, et al. Shock reduction using antitachycardia pacing for spontaneous rapid ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;**104**:796-801.

[9] de Chillou C, Lacroix D, Klug D, Magnin-Poull I, Marquie C, Messier M, et al. Isthmus characteristics of re-entrant ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Circulation* 2002;**105**:726-31.

[10] Greene HL. Interactions between pharmacologic and nonpharmacologic antiarrhythmic therapy. *Am J Cardiol* 1996; **78**(suppl4A):61-6.
[11] Curtis AB. Filling the need for new antiarrhythmic drugs to prevent shocks from implantable cardioverter defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:44-6.
[12] Steinberg JS, Martins J, Sadanandan S, Goldner B, Menchavez E, Domanski M, et al. Antiarrhythmic drug use in the implantable defibrillator arm of the Antiarrhythmic Versus Implantable Defibrillator (AVID) study. *Am Heart J* 2001;**142**:520-9.
[13] Chron EB, Exner DV, Yao Q, Jenkins LS, Steinberg JS, Cook JR, et al. Quality of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. *Circulation* 2002;**105**:589-94.
[14] The CASCADE investigators. Randomized antiarrhythmic drug therapy in survivors of cardiac arrest (the CASCADE study). *Am J Cardiol* 1993;**72**:280-7.
[15] Pacifico A, Hohnloser SH, Williams JH, Tao B, Saksena S, Henry PD, et al. Prevention of implantable-defibrillator shocks by treatment with sotalol. *N Engl J Med* 1999;**340**:1855-62.
[16] O'Toole M, O'Neill G, Kluger J, Bonney S, Billing C, Friedrich T. Efficacy and safety of oral dofetilide in patients with an implantable defibrillator: a multicenter study. *Circulation* 1999;**100**:I794 [abstract].
[17] Singer I, Al-Khalidi H, Niazi I, Tchou P, Simmons T, Henthorn R, et al. Azimilide decreases recurrent ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**:39-43.
[18] Dorian P, Borggrefe M, Al-Khalidi HR, Hohnloser SH, Brum JM, Tatla DS, et al. Placebo-controlled randomized clinical trial of Azimilide for prevention of ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Circulation* 2004;**110**: 3646-54.
[19] Manz M, Jung W, Lüderitz B. Interaction between drugs and devices: experimental and clinical studies. *Am Heart J* 1994;**127**:978-84.
[20] Page RL. Effects of antiarrhythmic medication on implantable cardioverter-defibrillator function. *Am J Cardiol* 2000;**85**:1481-5.
[21] Stevens SK, Haffajee CI, Naccarelli GV, Schwartz KM, Luceri RM, Packer DL, et al. Effects of oral propafenone on defibrillation and pacing thresholds in patients receiving implantable cardioverter-defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**:418-22.

J.-C. Deharo, Professeur des Universités, praticien hospitalier (jean-claude.deharo@ap-hm.fr).
P. Djiane, Professeur des Universités, praticien hospitalier (pierre-herve.djiane@ap-hm.fr).
CHU Timone adultes, département de cardiologie, unité de rythmologie et stimulation cardiaque, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille cedex 05, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Deharo J.-C., Djiane P. Place des antiarythmiques dans la réduction du nombre de chocs des défibrillateurs. EMC (Elsevier SAS, Paris), Cardiologie, 11-036-F-50, 2006.

Disponibles sur www.emc-consulte.com

Arbres décisionnels
Iconographies supplémentaires
Vidéos / Animations
Documents légaux
Information au patient
Informations supplémentaires
Auto-évaluations